

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» доктора медицинских наук, доцента Хайрутдинова Владислава Ринатовича на диссертационную работу Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе *in vitro*», представленную к защите в диссертационный совет Д 001.001.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе *in vitro*» посвящена актуальной проблеме дерматовенерологии и медицины в целом – изучению особенностей фенотипа, пролиферации и продукции цитокинов CD4⁺ клетками памяти у больных вульгарным псориазом и определению взаимосвязи содержания клеток указанной популяции с тяжестью течения заболевания.

Как известно, вульгарный псориаз характеризуется значительным снижением качества жизни, особенно при распространенных формах заболевания. Пациенты, характеризующиеся PASI>10, обычно неудовлетворительно отвечают на топическую терапию, и требуют системного лечения, сопровождающегося зачастую серьезными побочными явлениями. При этом далеко не все виды иммунологического дисбаланса на разных стадиях развития данной патологии изучены, недостаточно оценен вклад деятельности циркулирующих CD4⁺ клеток памяти в клиническое течение и прогноз заболевания.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе проведенного диссертационного исследования был выявлен ряд отличий в экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти между больными вульгарным псориазом и условно-здоровыми донорами:

- при вульгарном псориазе наблюдалось накопление CD4⁺ центральных клеток памяти в периферической крови относительно группы контроля;
- в периферической крови пациентов достоверно меньше CD4⁺ центральных и эффекторных клеток памяти, экспрессирующих гамма-цепь рецептора IL-7 и ко-экспрессирующих альфа- и гамма-цепь;
- CD4⁺ клетки памяти при вульгарном псориазе характеризовались достоверно меньшей продукцией IFN-gamma по сравнению с контролем.

Автором впервые описано влияние IL-7 на CD4⁺ клетки памяти у пациентов с вульгарным псориазом: повышалась пролиферация клеток, снижалась экспрессия альфа-цепи и повышалась – гамма-цепи рецептора IL-7.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные в диссертационной работе данные позволяют установить новые закономерности, способствующие более глубокому пониманию роли CD4⁺ клеток памяти в патогенезе вульгарного псориаза.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные результаты исследования позволяют рассматривать альфа-цепь рецептора IL-7 на CD4⁺ клетках памяти в качестве потенциальной цели для таргетной терапии вульгарного псориаза с перспективой создания лекарственного препарата на основе моноклональных антител к этой мишени. Выявленная взаимосвязь

между содержанием $\text{IL-17}^+\text{CD4}^+$ клеток памяти, а также между количеством CD4^+ клеток памяти, экспрессирующих обе цепи рецептора IL-7 , и тяжестью течения заболевания позволяет предложить использовать указанные клеточные популяции в виде диагностического маркера тяжести течения заболевания.

Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе проведены иммунологические исследования образцов периферической крови, полученных от 21 больных вульгарным псориазом и 29 условно-здоровых доноров.

Критериями невключения в исследование были: наличие онкологических, гематологических и других аутоиммунных заболеваний в анамнезе, прием системных иммуносупрессивных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование.

На основании значения индекса PASI пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с PASI менее 10 ($n=10$), во вторую – больные с PASI более 10 ($n=11$). Образцы крови забирались утром натощак.

В работе использовали современные методы исследования: иммуномагнитная сепарация, цитофлуорометический анализ на клеточном анализаторе FACS Canto II (BD, США), пермеабилзация и фиксация клеток с помощью набора Fixation/Permeabilization Solution Kit с последующим качественным определением содержания цитокинов внутриклеточно. Содержание цитокинов в супернатантах клеточных культур определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, РИНЦ.

Результаты работы представлены на российских и международных конференциях.

Структура и содержание работы, ее завершенность

Диссертация Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе *in vitro*» является завершенным квалификационным трудом, изложена в традиционном стиле на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 26 рисунками.

В обзоре литературы приведены современные представления о патогенезе вульгарного псориаза и роли клеток памяти в развитии аутоиммунных заболеваний. В главе «Материалы и методы» подробно описаны группы обследованных, указаны клинические критерии включения и исключения, подробно представлены методы выполненных в работе иммунологических исследований, а также методы статистической обработки данных. Глава «Результаты собственных исследований» включает описание полученных автором данных, характеризующих:

- особенности экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти периферической крови условно-здоровых доноров и пациентов с вульгарным псориазом;
- содержание IL-4⁺, IL-17⁺, IFN-gamma⁺ клеток памяти в периферической крови условно-здоровых доноров и пациентов с вульгарным псориазом;
- взаимосвязь тяжести течения вульгарного псориаза с содержанием CD4⁺ клеток памяти и особенностями экспрессии ими рецептора IL-7 и продукции цитокинов;
- влияние IL-7 на экспрессию его рецептора, пролиферацию и продукцию цитокинов CD4⁺ клетками памяти *in vitro*;

- влияние моноклональных антител к альфа-цепи рецептора IL-7 на экспрессию рецептора IL-7, пролиферацию и продукцию цитокинов CD4⁺ клетками памяти *in vitro*.

В главе «Обсуждение результатов исследования» оценены:

- особенности экспрессии рецептора IL-7 CD4⁺ клетками памяти при вульгарном псориазе;
- отличия в содержании IL-4⁺, IL-17⁺ и IFN-gamma⁺ CD4⁺ клеток памяти между донорами и больными вульгарным псориазом.

Работу завершают:

- заключение;
- выводы, отражающие основные результаты работы;
- список сокращений;
- список литературы, включающий 224 источника.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, индексируемых в базах Web of Science, Scopus и РИНЦ.

Материалы диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных научных конференциях, что свидетельствует о высоком уровне выполненных автором исследований.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, выдержан в едином научном стиле.

Диссертация соответствует шифру и формуле специальностей: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Замечания и вопросы

Текст диссертации написан грамотно, имеются единичные опечатки и стилистические ошибки, которые не снижают научной и практической значимости.

Общая оценка рецензируемой работы положительная. К числу замечаний можно отнести то, что в списке литературы из 224 источников всего 33 (15%) опубликованы в течение последних 5 лет и 7 (3%) – за последние 3 года.

Диссертационная работа существенно выиграла, если в ней были бы представлены сравнительные данные по количеству и фенотипу Т клеток памяти в периферической крови больных псориазом не только в период обострения, но и в ремиссию.

Хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Как Вы можете объяснить полученные результаты, согласно которым IL-7 у здоровых людей стимулирует продукцию IL-4 клетками памяти, в то время как у больных псориазом тот же эффект вызывает применение антител к IL-7R α , т.е. блокада действия IL-7?
2. Есть ли сравнительные данные о численности различных субпопуляций Т клеток памяти в периферической крови больных псориазом в период ремиссии и обострения? Можно ли использовать результаты типирования Т клеток памяти для мониторинга ремиссии заболевания?
3. Как Вы можете объяснить более низкое содержание в периферической крови Т клеток памяти, экспрессирующих рецептор к IL-7 (α - и γ -цепь), у больных псориазом, по сравнению со здоровыми донорами?

Заключение

Диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по изучению количества и иммунофенотипа различных субпопуляций Т клеток памяти в периферической крови больных псориазом, а также определены новые иммунологические диагностические критерии тяжести псориаза, разработан и научно обоснован подход к патогенетической терапии больных вульгарным

псориазом, что имеет важное значение для клинической иммунологии, аллергологии и дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная работа Колеровой Анастасии Викторовны «Роль IL-7 в регуляции CD4⁺ клеток памяти при вульгарном псориазе *in vitro*» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями от 26.05.2020 г. №751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры кожных и венерических болезней

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

доктор медицинских наук, доцент

В.Р. Хайрутдинов

«09» 09 2022 г.

Подпись профессора Хайрутдинова В.Р. заверяю:

Начальник отдела организации научной работы

и подготовки научно-педагогических кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

подполковник медицинской службы

Д.В. Овчинников

«09» 09 2022 г.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург,

улица Академика Лебедева, дом 6.

Тел.: 8 (812) 292-32-06,

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сайт организации: <https://www.vmeda.org>